

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11) N° de publication : 2.230.374  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

21) N° d'enregistrement national : 74.17965  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

22) Date de dépôt ..... 22 mai 1974, à 16 h 24 mn.  
41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 51 du 20-12-1974.

51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/04; C 07 f 9/38.

71) Déposant : Société dite : THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, résidant aux  
États-Unis d'Amérique.

73) Titulaire : *Idem* 71)

74) Mandataire : Harlé et Léchopiez.

54) Composés pour le traitement de tumeurs calciques.

72) Invention de : Marion David Francis, Andrew Tofe et Harry Walter Lampe.

33) 32) 31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le  
23 mai 1973, n. 362.971 aux noms des inventeurs.*

La présente invention se rapporte d'une façon générale à des médicaments radioactifs et elle concerne plus particulièrement, des produits de cette nature permettant le traitement des tumeurs calciques, c'est-à-dire des tumeurs osseuses primaires  
5 et métastatiques et des tumeurs sur les tissus mous en voie de calcification.

Depuis quelques temps, on utilise couramment la radiothérapie pour soigner les tumeurs de divers types. L'un des principaux inconvénients de toute thérapie par rayons est le manque de spécificité aussi bien des radiations appliquées extérieurement que  
10 des matières radioactives, c'est-à-dire que la radiation est généralisée et exerce une action notable aussi bien sur l'activité de la moelle osseuse que sur les tissus doux portant ou ne portant pas de tumeur.

Les chercheurs ont abouti à certains résultats valables dans la création des produits médicaux radioactifs possédant une certaine sélectivité pour les sites. Par exemple, Storaasli indique dans Journal of American Medical Association 210, 1077-1078 (1969) que le phosphate de sodium contenant l'isotope radioactif de phosphore, dont le poids atomique est de 32 ( $^{32}\text{P}$ ), possède une certaine sélectivité pour les tumeurs osseuses. La sélectivité obtenue par cette technique semble être en rapport avec la forte absorption de phosphore par les tumeurs (voir Anghileri, Experientia 28 Nr 9, 1086-7, 1972) mais cette sélectivité est  
20 toutefois insuffisante pour permettre d'envoyer une dose efficace de radioactivité sur la tumeur osseuse sans envoyer en même temps une dose nocive sur l'os non atteint, la moelle osseuse saine et d'autres cellules non affectées de tissus mous. En conséquence, les phosphates radioactifs (et aussi les polyphosphates)  
25 ont été limités en utilisation aux seuls cas de tumeurs osseuses d'une extrême gravité où les risques supplémentaires de lésions de tissus sains sont justifiés.

Avant la présente invention, on ne connaissait aucun composé et aucun procédé permettant de diriger des doses thérapeutiques efficaces ou des doses de soulagement de la douleur sur les  
35 sites des tumeurs osseuses sans risquer une lésion sérieuse par radiations des autres parties du corps du patient.

En conséquence, l'invention a pour objet des moyens pour introduire des quantités de radiations suffisantes pour réduire  
40 la douleur et/ou exercer une action thérapeutique sur les tumeurs

primaires ou métastatiques sans endommager en même temps les os, la moelle osseuse et les tissus mous ainsi que les cellules non atteints par la tumeur.

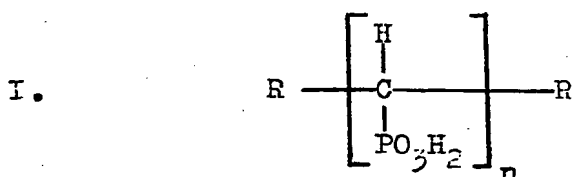
On a maintenant trouvé qu'on peut répondre aux besoins de l'invention en utilisant des mono-, di- et polyphosphonates (énumérés plus loin) dans lesquels on incorpore un radioélément choisi parmi  $^{32}\text{P}$  et  $^{33}\text{P}$ . Le procédé faisant l'objet de l'invention consiste à administrer de façon systémique des doses efficaces de tels composés à un animal atteint d'une tumeur calcique.

De très nombreux mono-, di- et polyphosphonates possèdent, selon des constatations récentes, une attirance généralisée vers les sites osseux et sont utiles pour inhiber le dépôt et la mobilisation anormaux du phosphate de calcium dans les tissus physiologiques (voir brevet E.U.A. N° 3.683.080). On a maintenant trouvé que certains mono-, di- et polyphosphonates, contenant un radio-élément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$  au lieu de l'élément stable  $^{31}\text{P}$ , possèdent de façon inattendue et efficace une grande sélectivité pour les tumeurs calciques en plus de la sélectivité calcique importante mais généralisée dont ils étaient dotés.

Ces phosphonates "marqués" ou radioactifs possèdent, comme on le verra plus loin, une sélectivité suffisante pour les tumeurs osseuses primaires et métastatiques de sorte que des doses efficaces du radioélément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$  peuvent être dirigées sur le site de la tumeur sans influencer fâcheusement les sites dépourvus de tumeurs. On a démontré que la sélectivité peut atteindre 40:1 dans les tests sur les chiens souffrant d'un sarcome ostéogène; cela revient à dire que le site à tumeur peut contenir une dose de radioactivité de 40 fois supérieure à celle qu'on trouve sur l'os correspondant mais opposé et non atteint (qu'on appellera par la suite os contralatéral) ou sur un os normal adjacent (par exemple dans le sternum ou dans la région de la colonne vertébrale).

Les phosphonates radioactifs préférés sont ceux contenant le radioélément  $^{33}\text{P}$ .

Les phosphonates appropriés contenant  $^{32}\text{P}$  et  $^{33}\text{P}$  (dans un but de simplification, les radioéléments  $^{32}\text{P}$  et  $^{33}\text{P}$  seront désignés simplement par P dans l'énumération ci-après des variations structurales) qui conviennent aux fins de l'invention sont choisis parmi les composés répondant aux formules suivantes :



5

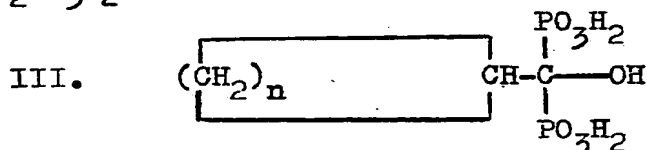
dans laquelle chaque R représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $n$  est un nombre entier de 3 à 10;



10

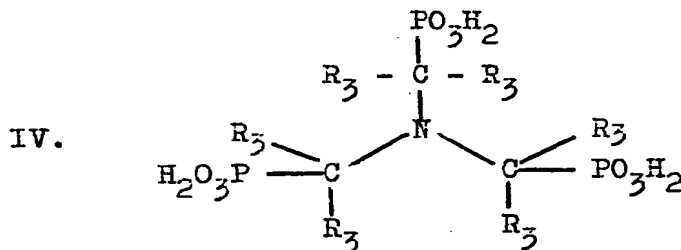
dans laquelle  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant 1 à 20 atomes de carbone, un radical alcényle contenant 2 à 20 atomes de carbone, un radical aryle (par exemple phényle, naphtyle, etc), un radical phényléthényle, un radical benzyle, un radical halogène (par exemple le chlore, le brome ou le fluor), hydroxyle, amino, amino substitué (par exemple diméthylamino, diéthylamino, N-hydroxy-N-éthylamino, acétylamino), un groupe  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$  ou  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$  (dans lequel  $n$  est un nombre de 1 à 15);  $\text{R}_2$  est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle), amino, benzyle, halogène (tel que chlore, brome ou fluor) hydroxyle,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  ;

25



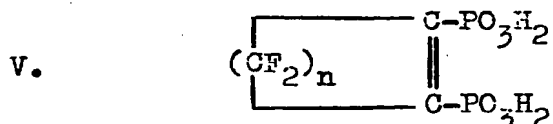
dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 3 à 9.

30



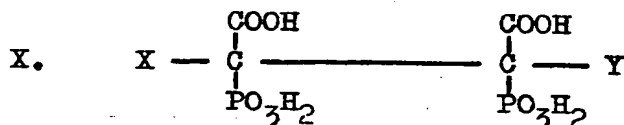
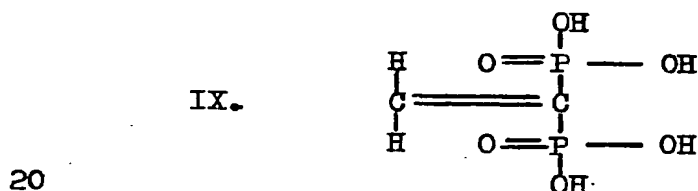
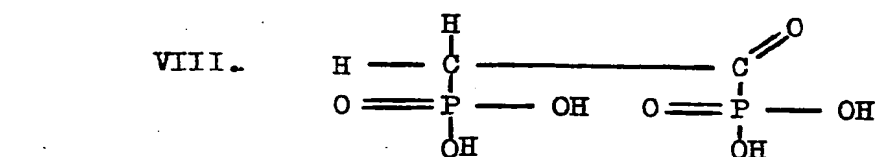
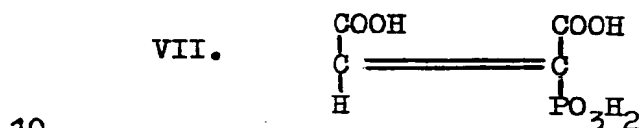
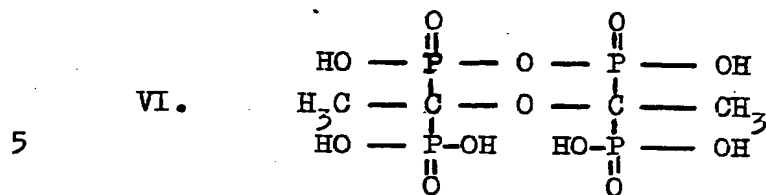
35

dans laquelle  $\text{R}_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle);



40

dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 2 à 4;

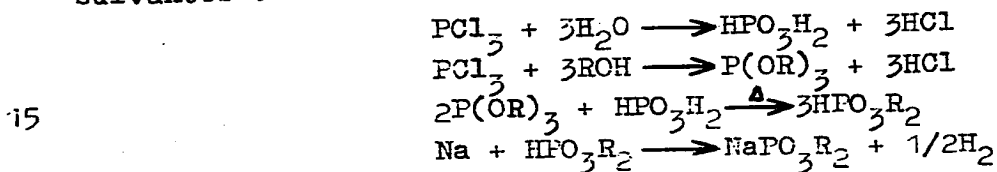


25 dans lesquelles X et Y représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy; et les sels pharmaceutiquement acceptables de chacun des acides indiqués, par exemple les sels de métaux alcalins (sodium et potassium), les sels de métaux alcalino-terreux (calcium et magnésium), les sels de métaux lourds non  
30 toxiques (stanneux et d'indium) et les sels d'ammonium ou d'ammonium substitué par des groupes de bas poids moléculaire (mono-, di- et triéthanolamines).

Parmi les polyphosphonates utilisables de formule I, on citera l'acide propane-1,2,3-triphosphonique, l'acide butane-  
35 1,2,3,4-tétraphosphonique, l'acide hexane-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonique, l'acide hexane-1-hydroxy-2,3,4,5,6-pentaphosphonique, l'acide hexane-1,6-dihydroxy-2,3,4,5-tétraphosphonique; l'acide pentane-1,2,3,4,5-pentaphosphonique, l'acide hexane-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonique, l'acide heptane-1,2,3,4,5,6,7-heptaphosphoni-  
40 que, l'acide octane-1,2,3,4,5,6,7,8-octaphosphonique, l'acide

nonane-1,2,3,4,5,6,7,8,9-nonaphosphonique; l'acide décane-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-décaphosphonique et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces acides, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium et mono-, di- et triéthanol-ammonium.

Le phosphore 32 et le phosphore 33 sont disponibles dans le commerce. On peut faire réagir ces matières d'une façon usuelle pour obtenir le  $\text{PCl}_3$ . Le composé  $\text{PCl}_3$  est une matière première appropriée pour toutes les synthèses dont il est question dans le présent contexte. On peut convertir  $\text{PCl}_3$  en produits intermédiaires appropriés pour les composés indiqués par les réactions suivantes :



Une technique efficace pour effectuer les réactions permettant d'obtenir des polyphosphonates à partir des matières indiquées est décrite dans "Topics in Phosphorous Chemistry" (Chapitre 7, "Oligophosphonates", Wiley 1972).

On peut préparer l'acide propane-1,2,3-triphosphonique et ses sels par le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.743.688.

On peut préparer l'acide butane 1,2,3,4-tétraphosphonique et ses sels par le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.755.504.

On peut préparer les polyphosphonates vicinaux aliphatiques supérieurs et leurs sels par le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.584.055.

Parmi les polyphosphonates répondant à la formule II qui conviennent aux fins de l'invention, on citera l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide méthanediphosphonique, l'acide méthanehydroxydiphosphonique, l'acide éthane-1,1,2-triphosphonique, l'acide propane-1,1,3,3-tétraphosphonique; l'acide éthane-2-phényl-1,1-diphosphonique, l'acide éthane-2-naphtyl-1,1-diphosphonique; l'acide méthanephényldiphosphonique, l'acide éthane-1-amino-1,1-diphosphonique; l'acide méthanedichlorodiphosphonique; l'acide nonane-5,5-diphosphonique; l'acide n-pentane-1,1-diphosphonique; l'acide méthanedifluorodiphosphonique; l'acide méthane-dibromodiphosphonique; l'acide propane-2,2-diphosphonique; l'acide de éthane-2-carboxy-1,1-diphosphonique; l'acide propane-1-hydroxy-

1,1,3-triphosphonique; l'acide éthane-2-hydroxy-1,1,2-triphosphonique; l'acide éthane-1-hydroxy-1,1,2-triphosphonique; l'acide propane-1,3-diphényl-2,2-diphosphonique; l'acide nonane-1,1-diphosphonique; l'acide hexadécane-1,1-diphosphonique; l'acide  
 5 pent-4-ène-1-hydroxy-1,1-diphosphonique; l'acide octadéc-9-ène-1-hydroxy-1,1-diphosphonique; le 3-phényl-1,1-diphosphono-prop-2-ène; l'acide octane-1,1-diphosphonique; l'acide dodécane-1,1-diphosphonique; l'acide phénylaminométhanediphosphonique; l'acide naphtylaminométhanediphosphonique; l'acide N,N-diméthylamino-  
 10 méthanediphosphonique; l'acide N-(2-dihydroxyéthyl)-aminométhanediphosphonique; l'acide N-acétyl-aminométhanediphosphonique; l'acide aminométhanediphosphonique; l'acide dihydroxyméthanediphosphonique et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces acides, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium,  
 15 magnésium, stanneux, indium, ammonium et mono-, di- et triéthanol-ammonium.

L'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, qui est un polyphosphonate spécialement préféré, répond à la formule moléculaire  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ . (Selon la nomenclature par radicaux,  
 20 cet acide pourrait également être appelé acide 1-hydroxyéthylidène-diphosphonique).

Bien qu'on puisse utiliser pratiquement tous les sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, pour la mise en oeuvre de l'invention on préfère  
 25 le sel diacide disodique. On peut également utiliser les autres sels de sodium, potassium, ammonium et mono-, di- et triéthanol-ammonium ou leurs mélanges à la condition de prendre les précautions nécessaires pour régler l'absorption totale du cation par la composition du sel. On peut préparer ces derniers composés  
 30 selon l'invention par un procédé approprié quelconque mais on préfère spécialement le procédé du brevet E.U.A. N° 3.400.149.

On peut préparer l'acide méthanehydroxydiphosphonique et les composés apparentés utilisables, par exemple en faisant réagir du phosgène avec un dialkylphosphite de métal alcalin. Une  
 35 description complète de ces composés et d'un procédé de préparation se trouve dans le brevet E.U.A. N° 3.422.137.

L'acide méthanedihydroxydiphosphonique et ses sels ainsi qu'un procédé de préparation sont décrits dans le brevet E.U.A. 3.497.313.

L'acide méthanediphosphonique et les composés apparentés sont décrits en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.213.030. Un procédé préféré de préparation de ces composés est décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.251.907.

5 L'acide éthane-1,1,2-triphosphonique et les composés apparentés, qu'on peut utiliser dans les compositions selon l'invention, ainsi qu'un procédé de préparation sont décrits en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.551.359.

10 L'acide propane-1,1,3,3-tétraphosphonique et les composés apparentés utilisables ainsi qu'un procédé de préparation sont décrits dans le brevet E.U.A. N° 3.400.176. On peut préparer le méthylène-diphosphonate supérieur à chaîne méthylénique interrompue par polymérisation de l'éthylène-1,1-diphosphonate.

On peut préparer l'acide pentane-2,2-diphosphonique et les  
15 composés apparentés par le procédé décrit par G.M. Kosolopoff dans J. Amer. Chem. Soc., 75, 1500 (1953).

Les phosphonates utilisables de formule III sont notamment les suivants :

- 1'acide méthanecyclobutylhydroxydiphosphonique,
- 20 1'acide méthanecyclopentylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecyclohexylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecycloheptylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecyclooctylhydroxydiphosphonique,
- 1'acide méthanecyclononylhydroxydiphosphonique,
- 25 1'acide méthanecyclodécylhydroxydiphosphonique.

Les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, stanneux, indium, ammonium, mono-, di- et tri-éthanolammonium des acides méthanecycloalkylhydroxydiphosphoniques énumérés ci-dessus, ainsi que tous les autres sels pharmaceutiquement acceptables de  
30 ces acides cherchent, eux aussi, sélectivement le système osseux.

On peut préparer les phosphonates de formule III par des procédés décrits en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.584.125.

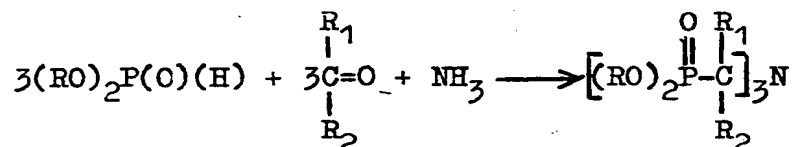
Les phosphonates préférés de formule IV, aux fins de l'invention, sont la tris(phosphonométhyl)amine, la tris(1-phosphonoéthyl)amine, la tris(2-phosphono-2-propyl)amine et leurs sels  
35 pharmaceutiquement acceptables. On préfère surtout la tris(phosphonométhyl)amine. Ci-après, on énumère quelques composés utilisables :

- (a) la bis(phosphonométhyl)-1-phosphonoéthylamine;
- 40 (b) la bis(phosphonométhyl)-2-phosphono-2-propyl-amine;



- (c) la bis(1-phosphonoéthyl)phosphonométhyl-amine;  
 (d) la bis(2-phosphono-2-propyl)phosphonométhyl-amine;  
 (e) la tris(1-phosphono-1-pentyl)amine;  
 (f) la bis(phosphonométhyl)2-phosphono-2-hexyl-amine; et  
 5 (g) les sels pharmaceutiquement acceptables des acides (a) à (f), par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium, mono-, di- et triéthanolammonium.

Pour préparer les tris(phosphonoalkyl)amines, on peut commencer, ... exemple, par préparer l'ester correspondant conformément à la réaction générale :



- 15 dans laquelle R est un radical alkyle et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

On peut préparer les acides libres par hydrolyse de l'ester en utilisant un acide minéral fort tel que HCl. Naturellement, on prépare les sels en neutralisant l'acide avec la base du cation  
 20 désiré. La préparation des tris(phosphonoalkyl)amines est décrite en détail dans le brevet canadien N° 753.207.

Parmi les phosphonates de formule V, on citera :

- (1) le 3,3,4,4,5,5,-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ène;  
 (2) le 3,3,4,4-tétrafluoro-1,2-diphosphonocyclobut-1-ène; et  
 25 (3) le 3,3,4,4,5,5,6,6-octafluoro-1,2-diphosphonocyclohex-1-ène.

On peut préparer les perfluorodiphosphonocycloalcènes, par exemple en faisant réagir des trialkyl-phosphites avec des 1,2-dichloroperfluorocycloalc-1-ènes par les procédés décrits par Frank dans J. Org. Chem., 31, N° 5, p. 1521.

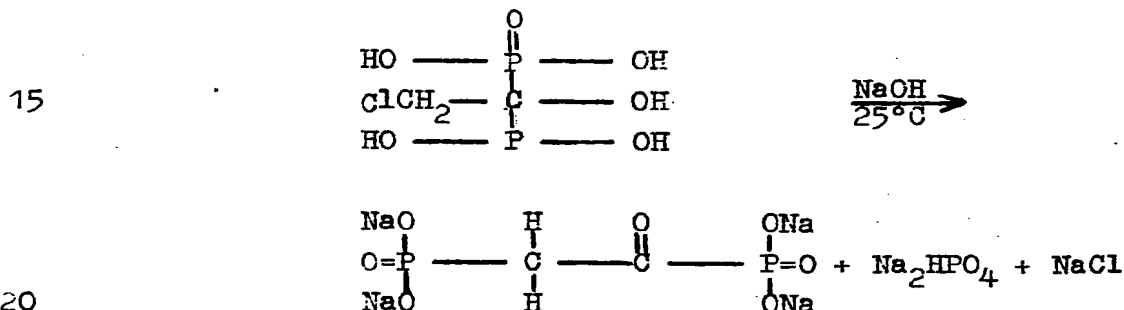
- 30 Le phosphonate de formule VI est appelé dans le présent mémoire acide cyclo-tétraphosphonique. Ce composé et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par un procédé approprié quelconque mais on préfère surtout le procédé décrit dans le brevet E.U.A. N° 3.387.024.

- 35 Les phosphonates utilisables de formule VII sont les acides éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphoniques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, stanneux, indium, ammonium, mono-, di- et triéthanolammonium. Alors que la formule VII est représentative  
 40 des isomères cis, on peut utiliser également les isomères trans

correspondants. A chaque fois qu'il sera question d'un acide éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphonique et des sels d'un tel acide, cette appellation désignera, sauf stipulation contraire, les isomères cis-, trans- ou leurs mélanges.

- 5 Les acides éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphoniques et les composés apparentés utilisables peuvent être préparés par réaction d'un ester d'un acide acétylènedicarboxylique avec un dialkylphosphite, opération qu'on fait suivre d'une hydrolyse et d'une saponification. Ce procédé est décrit plus en détail dans le brevet E.U.A. N° 3.584.124.

On peut préparer les phosphonates de formule VIII par des réactions de regroupement du type :



On peut préparer les phosphonates de formule IX par le procédé décrit dans la demande de brevet RFA publiée sous le N° 2.026.078.

- Les carboxyphosphonates utilisables de formule X sont notamment l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique, l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonique; l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1-hydroxy-1,2-diphosphonique, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium, triéthanolammonium, diéthanolammonium et monoéthanolammonium.

- L'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique, qui est un carboxyphosphonate préféré aux fins de l'invention, répond à la formule moléculaire  $\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_3\text{H}_2)\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_3\text{H}_2)$ . On obtient les sels le plus facilement cristallisables de cet acide quand on remplace trois, quatre ou cinq des atomes d'hydrogène de l'acide par des atomes de sodium.

- Bien qu'on puisse utiliser tous les sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique pour la mise en oeuvre de l'invention, on préfère le sel diacide tétrasodique, le sel triacide trisodique, le sel tétraacide

disodique, le sel pentaacide monosodique et leurs mélanges. On peut également utiliser les autres sels de sodium, potassium, ammonium, mono-, di- et triéthanolammonium et leurs mélanges.

On peut préparer l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphos-  
5 phonique et ses sels appropriés par une technique appropriée quel-  
conque. Par exemple, on peut utiliser la réaction décrite par  
Pudovik dans "Soviet Research on Organo-Phosphorus Compounds",  
1949-1956, partie III, 547, 85c, pour préparer l'ester de l'acide  
éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique qu'on peut ensuite con-  
10 vertir en acide libre par une réaction usuelle d'hydrolyse. On  
peut également utiliser la neutralisation par des composés alcal-  
lins tels que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium,  
un carbonate, etc, pour préparer le sel désiré de l'acide. Une  
description plus détaillée de ces composés est donnée dans le  
15 brevet E.U.A. N° 3.562.166.

On peut préparer l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-dihydro-  
xy-1,2-diphosphonique et les composés apparentés en faisant réa-  
gir un ester de l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique  
avec un hypohalogénure de métal alcalin, qu'on fait suivre d'une  
20 hydrolyse et d'une saponification. Ce procédé est décrit plus en  
détail dans le brevet E.U.A. N° 3.579.570.

On peut utiliser des mélanges de deux ou plusieurs acides  
phosphoniques décrits et/ou de leurs sels pour la mise en oeuvre  
de l'invention.

25 Les dosages appropriés des polyphosphonates radioactifs,  
selon l'invention, sont d'environ 0,2 à 20 millicuries (mCi). La  
faible rétention, chose remarquable, par les tissus mous, etc,  
peut permettre de faire appel à des doses encore plus élevées.  
De préférence, on prépare le composé (ou une composition conte-  
nant deux ou plusieurs composés) en partant de  $\text{PCl}_3$  de forte ac-  
30 tività et on prend soin d'assurer que la totalité ou une propor-  
tion importante du polyphosphate soit "marquée" afin de réduire  
au minimum le dosage total de polyphosphonate nécessaire pour  
l'administration de la dose radioactive désirée. De même, il est  
35 préférable d'utiliser le phosphonate peu de temps après sa prépa-  
ration (par exemple dans les trois jours qui suivent la prépara-  
tion). Il est préférable que l'activité spécifique soit d'au moins  
0,01 mCi/mg de phosphonate au moment de l'administration. On pen-  
se que des doses totales excessives de polyphosphonates peuvent  
40 provoquer une saturation dans la région de la tumeur active et

un "débordement" du polyphosphonate (sans considérer son niveau de marquage) vers les zones sans tumeurs.

Aussi bien en stockage qu'en utilisation, on préfère que les composés soient sous forme d'une solution aqueuse diluée, 5 stérile, non pyrogène, par exemple à une concentration d'environ 2 mg/ml. Une telle solution réduit les risques d'une dégradation spontanée des phosphonates par suite des radiations émises par ces derniers et elle convient pour injection directe au patient, de préférence, par voie intraveineuse. Ces solutions peuvent être 10 davantage diluées si on le juge utile. On utilise de préférence, pour le conditionnement des solutions, des fioles appropriées en verre portant des joints hermétiques en caoutchouc ou en matière plastique qui résistent aux radiations.

Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions 15 sont en poids, servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée :

#### EXEMPLE 1

On traite un caniche ordinaire souffrant d'une tumeur osseuse avancée du cubitus gauche et on lui administre quatre injections 20 (une par jour pendant quatre jours successifs) une solution d'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique marquée  $^{32}\text{P}$ , dans la veine céphalique.

On prépare la solution par une réaction du type décrit dans le brevet E.U.A. précité N° 3.400.149 et aussi dans JACS, Vol.49, 25 pages 6119 et suivantes. Plus précisément, on agite doucement à température ambiante 0,80 ml de  $\text{PCl}_3$  (4 mM, 37 mCi) et 0,60 ml d'acide acétique glacial. L'acide acétique joue à la fois le rôle d'un réactif et celui d'un solvant. On ajoute goutte à goutte au cours de trois minutes 0,3 ml d'eau. On chauffe lentement le mélange jusqu'à 145°C (en deux heures) et on maintient à cette 30 température pendant quatre heures. On ajoute 8 ml d'eau dans le ballon de réaction en même temps qu'une paillette de brassage (granule d'Hengar) et on traite la solution sous reflux pendant 40 heures à 145°C, ce qui donne un produit comprenant principalement 35 l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique. On règle le pH de la solution d'acide à environ 5 avec NaOH et on obtient ainsi l'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique. On ajoute de l'eau pour régler la concentration à 12,9 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  par ml de phosphonate et on ajoute de l'éthanol anhydre de formule 5A (2,5 parties 40 d'éthanol par partie de solution de phosphonate), cette opération

se faisant lentement et avec agitation vigoureuse pour précipiter le diphosphonate. On filtre le précipité sous vide, on lave avec de l'éthanol et avec de l'éther éthylique et on sèche. On emmagasine le produit sec en solution aqueuse (50 mg/ml) pour  
5 réduire au minimum la décomposition par radiations.

On utilise environ 0,3 mCi par injection, c'est-à-dire qu'on injecte au total 1,2 mCi. On constate une réduction notable de la douleur, se manifestant notamment par un regain d'activité. On ne constate aucun signe de malaise dû aux radiations.  
10 En raison de l'état avancé de la tumeur au début du traitement et par suite des faibles dosages de radioactivité administrés, les résultats de la thérapeutique n'étaient pas complets et une amputation était finalement nécessaire.

#### EXEMPLE 2

On traite un grand danois souffrant d'un sarcome ostéogène avancé dans le radius gauche, de la même façon que dans l'exemple 1 mais en administrant cinq doses de 0,5 mCi pendant 5 jours  
15 successifs. Environ 10 jours après l'administration finale du médicament radioactif, on constate une réduction de la douleur et un regain d'activité. On ne détecte aucun symptôme de malaises  
20 dus aux radiations. Dans ce cas encore, la tumeur était dans un état tellement avancé au moment où le chien a été soumis au traitement que ce traitement n'était que partiellement efficace et qu'il a fallu finalement procéder à l'euthanasie de l'animal. On  
25 procède à un examen post-mortem; on constate que l'os qui était atteint de tumeur a absorbé quarante fois plus de radioactivité que l'os contralatéral (sur une base de mCi/g). D'autre part, des observations pathologiques générales ont permis de constater une certaine lyse (dissolution de la tumeur).

30

#### EXEMPLE 3

On traite un chien Vizsla souffrant d'une tumeur osseuse à l'humérus proximal droit comme dans l'exemple 1 sauf qu'on administre environ 1 mCi pendant quatre jours successifs. Environ  
35 4 jours après la dernière injection, les progrès du chien sont tels qu'il peut courir alors qu'avant il trainait la patte.

#### EXEMPLE 4

On administre à un adulte pesant 70 kg souffrant d'une tumeur osseuse, par voie intraveineuse, de l'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique contenant du  $^{32}\text{P}$  (80 mCi/g) en cinq doses  
40 de 2 mCi pendant 5 jours successifs. Environ 4 jours après la

dernière injection, on constate une réduction notable de la douleur dans les os.

On remplace le sel de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, contenant du  $^{32}\text{P}$ , par l'acide dichlorométhanediphosphonique, la tris(phosphonométhyl)-amine, l'acide méthane cyclohexylhydroxydiphosphonique, le 5,5,4,4,5,5-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ène; l'acide cyclotétraphosphonique, l'acide éthène-1,2 dicarboxy-1-phosphonique ou l'acide éthane-1,2-dicarboxy-1-phosphonique et on obtient des résultats analogues.

Les phosphonates radioactifs dont il a été question conviennent également pour une thérapeutique combinée avec des médicaments chimiothérapeutiques. Ces derniers médicaments peuvent être commodément classés dans les catégories suivantes : les agents d'alkylation, les antimétabolites, les antibiotiques, les vinca-alcaloïdes; les hormones, les enzymes (par exemple la 1-asparginase); l'hydroxyurée; et la procarbazine [monochlorhydrate de N-isopropyl- $\alpha$ -(2-méthylhydrazino)-p-toluamide]. Dans une thérapeutique combinée avec des phosphonates radioactifs et des agents chimiothérapeutiques, on administre le polyphosphonate d'abord alors que l'autre composant, c'est-à-dire l'agent chimiothérapeutique, est administré en des dosages usuels (c'est-à-dire sensiblement les mêmes que ceux qu'on utilise lors d'un traitement par les agents chimiothérapeutiques) en commençant à un moment se situant entre environ 1 et 20 jours après l'injection des phosphonates radioactifs. Cette façon d'aborder le traitement offre l'avantage de permettre aux agents chimiothérapeutiques d'agir pendant le cycle actif des cellules ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M) et de permettre à la radioactivité de stimuler la transition des cellules depuis l'état de repos ( $G_0$ ) à un état de cycle cellulaire actif.

Parmi les agents d'alkylation utilisables dans un traitement combiné avec les phosphonates radioactifs, on citera les suivants: chlorhydrate de méchloréthamine (chlorhydrate de 2,2'-dichloro-N-méthyl-diéthylamine); triéthylène-mélanine (2,4,6-tris [4-aziridinyl]-s-triazine); thiotépa-triéthylène-thiophosphoramide; "bulsulfane" (1,4-bis[méthanesulfonoxyl]butane); "chlorambucile" (acide 4-p-[bis(2-chloréthyl)amino]phényl-butyrique); "cyclophosphamide" (1-bis[2-chlorométhyl]amino-1-oxy-2-aza-5-oxaphosphoridine); "melphalan" (p-[di-2-chloréthylamino]phényl-analine); et "BCNU" (1,3-bis[2-chloréthyl]-1-nitrosourée).

Parmi les antimétabolites qui conviennent pour le traitement combiné avec les phosphonates radioactifs, on citera les produits suivants : 6-mercaptopurine (6-purinethiol); "DON" (6-diazo-5-oxo-L-norleucine); "azasérine" (O-diazoacétyl-L-sérine); 5 "méthotrexate" (acide 4-amino-N<sup>10</sup>-méthyl-ptéroylglutamique); "5-fluoruracile"; "cytarabine" (1-β-D-arabinofuranosylcytosine). Parmi les antibiotiques appropriés, on citera les suivants: actinomycine D, dactinomycine, mythramycine, daunomycine et mitomycine-C. Parmi les vinca-alcaloïdes, on citera le sulfate de vinblastine et le sulfate de vincristine. Les agents chimiothérapeutiques ci-dessus et leurs dosages usuels sont décrits plus en détail dans Encyclopedia of Chemical Technology, 2ème Edition (Interscience 1971).

#### EXEMPLE 5

15 On administre à un adulte pesant 70 kg atteint d'une tumeur osseuse, par voie intraveineuse, de l'éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate disodique contenant du <sup>32</sup>P (80 mCi/g) en cinq doses de 2 mCi pendant 5 jours successifs. Cinq jours après l'injection finale, on commence l'administration de 5-fluoruracile à raison de 15 20 mg/kg/jour pendant 5 jours successifs. On constate un accroissement d'efficacité par rapport aux résultats obtenus séparément par l'un ou l'autre des deux traitements indiqués, sans aucun effet secondaire au delà de celui qu'on constate avec l'administration du seul 5-fluoruracile.

#### EXEMPLES 6 à 10

25 Dans les exemples 1 à 5, on remplace le radioélément <sup>32</sup>P par le radioélément <sup>33</sup>P et on obtient des résultats sensiblement identiques.

30 On obtient des résultats sensiblement analogues en administrant d'autres agents chimiothérapeutiques à leurs doses usuelles après l'administration des phosphonates radioactifs, le traitement chimiothérapeutique ayant lieu entre 1 et 28 jours après le traitement radioactif.

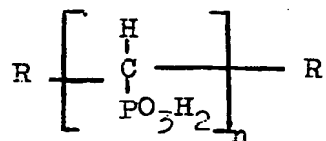
35 Il apparaît que l'invention fournit une nouvelle série de composés et de procédés pour le traitement des tumeurs calciques. D'autre part, il va de soi qu'on peut apporter diverses modifications aux modes de mise en oeuvre qui ont été décrits sans sortir pour cela du cadre de l'invention.

## REVENDICATIONS

1. Polyphosphonate radioactif marqué d'un radioélément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$ , caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés répondant aux formules ci-après :

5

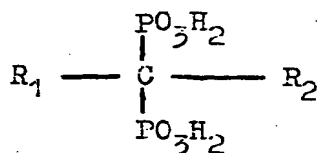
I.



dans laquelle chaque R est un atome d'hydrogène ou un groupe

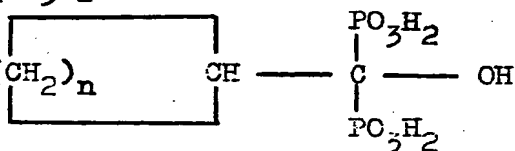
10  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $n$  est un nombre entier de 3 à 10.

II.



15 dans laquelle  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ , alcényle en  $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ , aryle, phényléthényle, benzyle, halogène, hydroxyle, amino, amino substitué,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$ , ou  $-\left[ \text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2 \right]_n-\text{H}$  ( $n$  étant un nombre de 1 à 15);  $\text{R}_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

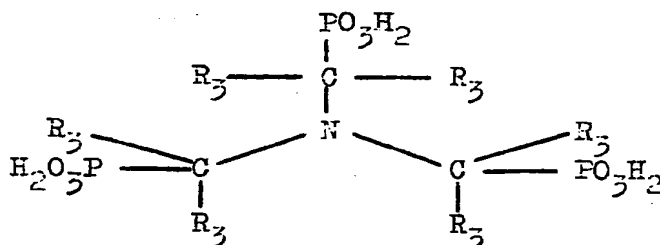
20 amino, benzyle, halogène, hydroxyle,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ;

III.  $(\text{CH}_2)_n$ 

25

dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 5 à 9;

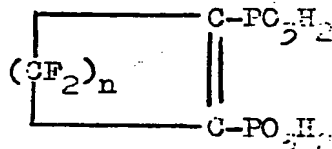
IV.



50

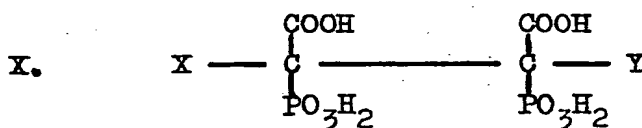
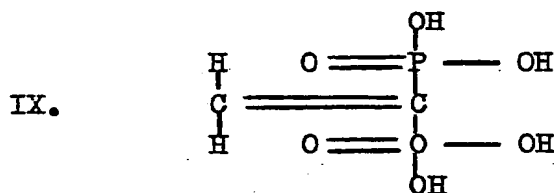
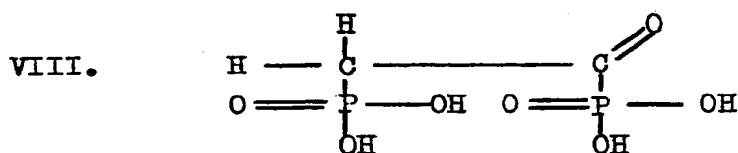
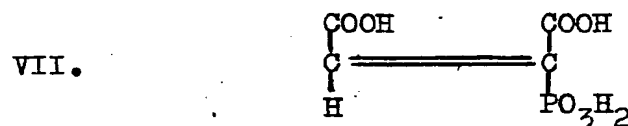
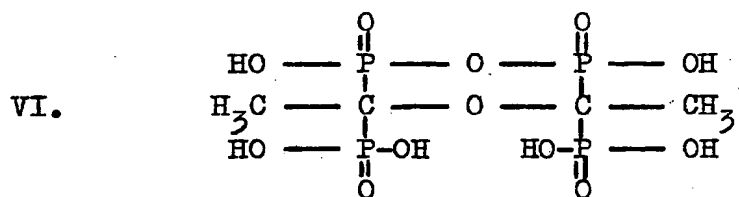
dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle);

V.



40 dans laquelle  $n$  est un nombre entier de 2 à 4;





25 dans lesquelles X et Y représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy; et les sels pharmaceutiquement acceptables de chacun des acides énumérés.

30 2. Polyphosphonate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants et leurs sels pharmaceutiquement acceptables :

- acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique;
- acide dichlorométhanediphosphonique;
- tris(phosphonométhyl)amine;
- acide méthanecyclohexylhydroxydiphosphonique;
- 35 - 3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ène;
- acide cyclotétraphosphonique;
- acide éthène-1,2-dicarboxy-1-phosphonique; et
- acide éthane-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonique.

40 3. Unité de dosage d'un polyphosphonate marqué d'un radio-élément  $^{32}\text{P}$  ou  $^{33}\text{P}$ , convenant pour le traitement des tumeurs

calciques, caractérisée en ce que ledit polyphosphonate est choisi parmi les composés définis à l'une des revendications 1 ou 2 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 4. Application des composés selon l'une des revendications 1 ou 2, pour le traitement de tumeurs calciques, caractérisée en ce qu'on administre systématiquement à un animal souffrant d'une telle tumeur une dose sûre mais efficace d'un tel composé radioactif marqué  $^{32}\text{P}$  ou  $^{35}\text{P}$ .

10 5. Application des composés selon l'une des revendications 1 ou 2, pour le traitement des tumeurs calciques, caractérisée en ce qu'on administre systématiquement à un animal souffrant d'une telle tumeur une dose sûre mais efficace d'un tel composé radioactif marqué  $^{32}\text{P}$  ou  $^{35}\text{P}$ , et dans laquelle on administre ensuite un agent chimiothérapeutique choisi parmi les agents d'alkylation, 15 les antimétabolites, les antibiotiques, les vinca-alcaloïdes, les hormones, les enzymes, l'hydroxyurée et la procarbazine, le polyphosphonate étant notamment l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide dichlorométhanediphosphonique, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>5</sup> :</b> <b>C08G 79/04</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 91/02766</b> <b>(43) International Publication Date:</b> <b>7 March 1991 (07.03.91)</b>
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US90/04591 <b>(22) International Filing Date:</b> 14 August 1990 (14.08.90) <b>(30) Priority data:</b> 393,205 14 August 1989 (14.08.89) US <b>(71) Applicant:</b> VIRGINIA TECH INTELLECTUAL PROPERTIES, INC. [US/US]; 1800 Kraft Drive, Suite 107, Blacksburg, VA 24060 (US). <b>(72) Inventors:</b> McGRATH, James, E. ; 902 Elliott Drive, Blacksburg, VA 24060 (US). MOHANTY, Dillip, K. ; 808 Northwest Apartment, Mount Pleasant, MI 48859 (US).		<b>(74) Agent:</b> FENNELLY, Richard, P.; Akzo America Inc., Livingstone Avenue, Dobbs Ferry, NY 10522 (US). <b>(81) Designated States:</b> AT (European patent), BE (European patent), CA, CH (European patent), DE (European patent)*, DK (European patent), ES (European patent), FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent). <b>Published</b> <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> ORGANOAMINE CROSSLINKING OF PHOSPHINE OXIDE GROUP-CONTAINING POLYMERS  <b>(57) Abstract</b>  Phosphine oxide-containing polyarylene ethers and sulfides can be reacted with organoamines to form novel graft copolymers (with monofunctional amines) or novel crosslinked thermosetting network compositions (with multifunctional amines). The network materials show desirable resistance to a variety of organic solvents including chloroform.		

\* See back of page

## DESIGNATIONS OF "DE"

Until further notice, any designation of "DE" in any international application whose international filing date is prior to October 3, 1990, shall have effect in the territory of the Federal Republic of Germany with the exception of the territory of the former German Democratic Republic.

### FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	ES	Spain	MC	Monaco
AU	Australia	FI	Finland	MG	Madagascar
BB	Barbados	FR	France	ML	Mali
BE	Belgium	GA	Gabon	MR	Mauritania
BF	Burkina Faso	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BG	Bulgaria	GR	Greece	NL	Netherlands
BJ	Benin	HU	Hungary	NO	Norway
BR	Brazil	IT	Italy	PL	Poland
CA	Canada	JP	Japan	RO	Romania
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Germany	LU	Luxembourg	TD	Chad
DK	Denmark			TG	Togo
				US	United States of America

# ORGANOAMINE CROSSLINKING OF PHOSPHINE OXIDE GROUP-CONTAINING POLYMERS

## BACKGROUND OF THE INVENTION

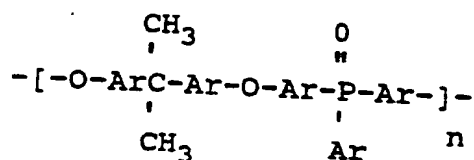
### Field of the Invention

5       The present invention relates to phosphorus-containing polyarylene ethers and sulfides modified by reaction with mono-, di- or polyamine functionality.

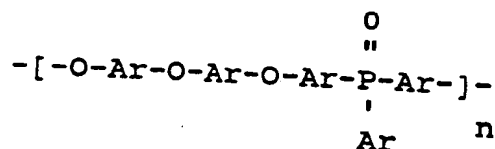
### Description of the Prior Art

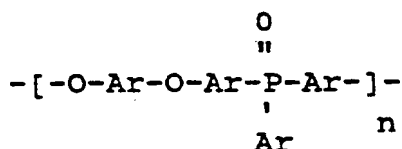
10       Polyarylene ether materials which can contain a variety of divalent activating groups, including the phosphine oxide group, are shown or suggested and described in U.S. Patent Nos. 4,108,837 and 4,175,175, for example. These polymeric materials are said to be characterized by excellent high temperature resistance, toughness and stability and each of  
15       these patents is incorporated herein by reference for their teachings. German Offen. No. 3,521,125 contains a disclosure of the following phosphorus polyoxyarylene repeating units (where Ar stands for phenyl):

20



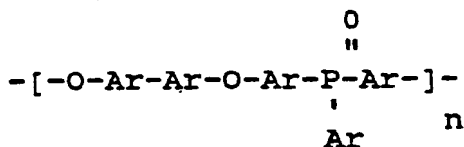
25





5

The repeating unit



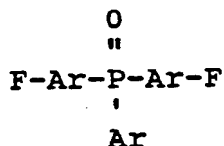
10

is shown in a literature reference abstracted in Chemical Abstracts, Vol. 108, 95027z (1988). Each of the above are incorporated herein to illustrate the phosphorus-containing polyoxyarylene materials which are to be reacted with the amine functionality in accordance with the present invention. As known in the art, these polymers are soluble in a number of solvents including tetrahydrofuran, chloroform, methylene chloride, dimethylsulfoxide, N-methylpyrrolidone, and dimethyl acetamide. Soluble polyarylene ether phosphine oxide materials, for example, can be prepared by reacting a bisphenol with a halogen-substituted tertiary arylphosphine oxide of the type shown in German Offen. No. 3,532,359, namely

15

20

25



as shown in Example 1 hereinafter.

### 30 Description of the Drawing

The Figure illustrates a representative reaction scheme where an amine functional prepolymer is used as a curing agent for a polyarylene ether phosphine oxide.

### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to such above-mentioned phosphine oxide-containing polyarylene ethers and sulfides which have been modified by reaction with amine functionality. In one embodiment, thermally crosslinkable materials are provided which have improved chemical resistance, flame retardancy and thermo-mechanical stability. In another embodiment, the reaction between amine and phosphine oxide-containing polyarylene ether or polyarylene sulfide, can be used to graft the amine-containing material onto the phosphine oxide-containing polymer.

### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

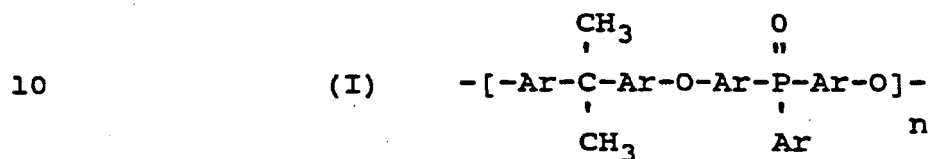
Prepolymers or engineering thermoplastics containing the phosphine oxide group (I) have been found, in one embodiment of the present invention, to be thermally crosslinkable with an amine to provide high performance materials. The phosphine oxide moiety is situated in the backbone of the polymer:



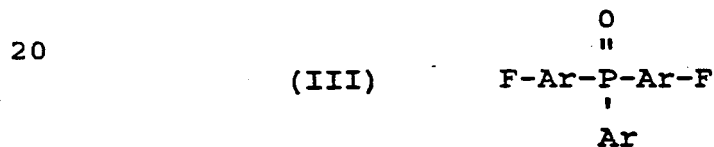
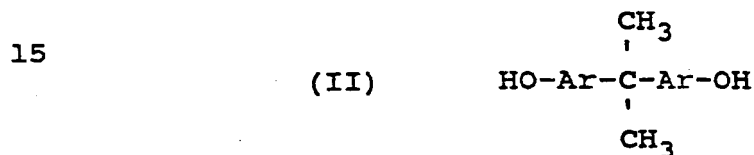
where R is substituted or unsubstituted aryl. The cross-linking reaction has been demonstrated, for example, by preparing high molecular weight soluble polyarylene ether phosphine oxides, isolating them, curing them (e.g., at 300°C) with an alkylene diamine to yield insoluble, tough, film-forming materials which have improved chemical resistance, flame retardancy, and thermo-mechanical stability. In its broadest embodiment, the polymers can be cured in the solid

state by being subjected to a temperature above the glass transition temperature of the polymeric material, e.g., from about 200°C to about 325°C, preferably about 200°C to about 300°C. If the curing is performed in solution, the curing temperature range could be significantly lower.

As an illustration, a soluble polyarylene ether phosphine oxide of the formula I:



can be formed by reacting II and III, as depicted below:

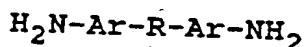


under the conditions described in Example 1 hereinbelow. The polymer which is formed is soluble in a number of organic solvents including tetrahydrofuran, chloroform, methylene chloride, dimethylsulfoxide, N-methylpyrrolidone and dimethylacetamide. Further details in regard to these phosphine oxide-containing materials are given in the references mentioned above in the discussion of the prior art. Also included within the scope of the present invention as suitable precursor materials are the analogous phosphine oxide-containing polyarylene sulfides which contain a sulfur atom in place of the oxygen atom depicted in the polymer backbone.

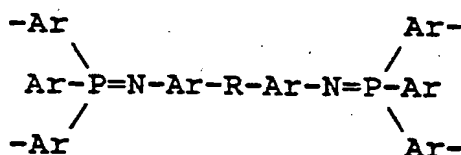


5 The number of network repeat units per polymer comprised  
of phosphine oxide can be varied in such precursor polymers  
depending upon the type of polymeric material ultimately  
desired. If a lightly crosslinked material is desired, the  
10 number of phosphine oxide moieties can be as low as one  
phosphine oxide moiety per polymer. If a much more tightly  
crosslinked network is desired, the number of phosphine oxide  
moieties can be much greater. They can be present in  
substantially all of the repeat units in the polymer. It is  
15 within the contemplation of the instant invention for the  
polymer to contain from about 1 to about 300 phosphine oxide  
moieties, preferably from about 5 to about 200. In situations  
in which it is desired to have less than all of the repeat  
units contain a phosphine oxide moiety, the phosphine oxide  
20 monomer used in forming the polymers can be copolymerized with  
other activated aryl halide monomers typically used for  
synthesis of polyarylene ethers or polyarylene sulfides.  
Representative activated aryl halide monomers include 4,4-  
dichlorodiphenylsulfone, 4,4'-difluorodiphenylsulfone, and the  
like.

The amines which can be used to modify the phosphine  
oxide-containing polyarylene ethers or sulfides include  
monofunctional or multifunctional amines and they can be  
either aliphatic or aromatic. The crosslinking reaction is  
25 illustrated by Example 2, below, and changes the phosphine  
oxide-containing precursor polymers, which are soluble in a  
variety of organic solvents, into crosslinked materials which  
are more insoluble. For example, crosslinked materials which  
are insoluble in refluxing chloroform can be synthesized. The  
30 reaction between the phosphine oxide group in the precursor  
polymer and the amine, which can be a difunctional amine of  
the formula



35 where Ar is a phenyl ring and R is alkylene (e.g., methylene)  
takes place between the amino hydrogen and the oxygen of the  
phosphine oxide group. The following structure is formed  
between two polymeric chains:



5

It is also within the scope of the instant invention to use amines of the general formula



where Ar is a phenyl ring and R is a polyarylene ether, a polyarylene sulfide, a polyarylene ether sulfone, or a polyarylene ether sulfide. In the Figure, the first depicted reagent containing the repeating unit depicted by "x" is an example of one type of molecule of this type.

It is believed that the crosslinking reaction of the present invention yields materials superior to conventional epoxy cured systems since a potentially reactive hydroxyl group is not formed during the reaction. The resulting materials should also be less hygroscopic than cured epoxy systems due to the absence of tertiary amine and hydroxy groups. It is believed that these characteristics will decrease the level of moisture uptake and, hence, contribute to improved environmental stability as compared to the epoxy analogues referred to earlier, particularly at elevated temperatures.

The Figure provides an example of using an amine functional prepolymer (a polyarylene ether sulfone oligomer with aromatic amine termination) as a curing agent with a polyarylene ether phosphine oxide. The first step, in such a scenario, would involve the preparation of the depicted aromatic amine-terminated polyarylene ether sulfone oligomer followed by using it to cure the also preformed polyarylene ether phosphine oxide. Such a crosslinked product should have long shelf life.

Another embodiment of the present invention utilizes the reactivity between the phosphine oxide moiety of the aforementioned polymers and an amine moiety to achieve

grafting rather than crosslinking. For example, a monoamine functional polyether, such as polypropylene oxide or polyethylene oxide or a polydimethylsiloxane prepared anionically, could be grafted onto the polyarylene ether or sulfide phosphine oxide. The resulting novel material could be useful as a perm selective membrane material or as a toughened glass.

Another embodiment of the present invention can utilize mixtures of monoamine terminated prepolymers and multifunctional amines to produce novel crosslinked membrane materials.

It is also within the contemplation to have the polyarylene ether and polyarylene sulfide materials containing the phosphine oxide group(s) in admixture with other engineering plastics (e.g., ether sulfones) and/or elastomers in a range of from about 1 mole % to about 99 mole % to yield crosslinked compositions containing such blended polymeric components. When the engineering plastic or elastomer which is selected as the other additive is not crosslinked by the action of the organoamine, the degree of crosslinking of the composite structure will be dictated by the proportion of the composition which is constituted by the novel, crosslinkable embodiment of the present invention.

The Examples which follow provide certain additional information on certain embodiments of the instant invention.

EXAMPLE 1

This Example illustrates the preparation of a poly(arylene ether) phosphine oxide.

5 A 250 ml 4-neck, round bottom flask, equipped with an overhead stirrer, a nitrogen inlet, a Dean-Stark trap with condenser and a thermometer, was charged with 5.7 grams (0.025 mole) bisphenol-A and 7.85 grams (0.025 mole) bis-parafluorophenyl phenyl phosphine oxide. The polytetra-  
10 fluoroethylene-coated aluminum pans used to transfer the monomers were rinsed into the flask with NMP, for a total volume of 85 ml. An excess of potassium carbonate (10 grams, 0.07 mole) and 45 ml of toluene were added to the reaction mixture. A constant purge of nitrogen was maintained and the  
15 temperature was controlled by a silicone oil bath. The toluene and water azeotrope at 140°C and the system was allowed to dehydrate about four hours. Next, the temperature was raised to 160°C and held for eight hours. The solution was dark brown with a white heterogeneous inorganic salt  
20 suspension. Finally, the mixture was allowed to cool, diluted with an equal volume of tetrahydrofuran and filtered. Glacial acetic acid was added to the filtrate to neutralize the solution, which was then precipitated in 75/25 methanol-water in a high speed blender. The polymer was dried at 80°C in a  
25 vacuum oven for sixteen hours, redissolved in chloroform, filtered, reprecipitated, and dried again under the same conditions. The resulting polymer had an intrinsic viscosity of 0.40 dl/gm when measured in tetrahydrofuran at 25°C. Its glass transition temperature by DSC was about 190°C.

EXAMPLE 2

This illustrates the crosslinking of the poly(arylene ether) phosphine oxide of Example 1.

5 Five grams of the poly(arylene ether) phosphine oxide and 0.055 gram of methylene dianiline were solution blended in chloroform and a film of the blended material was dried at 80°C in a vacuum oven to constant weight. The dried film of the blend was cured in a press at 300°C for up to a one hour time period. The initial sample from Example 1, which was  
10 soluble in many solvents, including chloroform, was thereby transformed into a network or cured-type specimen which was greater than 90% insoluble in boiling chloroform.

The foregoing Examples should not be construed in a limiting sense since they are intended to merely illustrate  
15 certain embodiments of the present invention. The claims which follow define the subject matter for which protection is sought.

We Claim:

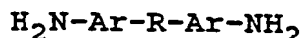
1. Polyarylene ether or polyarylene sulfide compositions containing phosphine oxide units which have been reacted with an organoamine to form a grafted or crosslinked polymer composition.

2. Compositions as contained in Claim 1 wherein the organoamine is a monofunctional amine and is grafted thereon.

3. Compositions as contained in Claim 1 wherein the organoamine is a multifunctional amine which crosslinks the compositions.

4. Compositions as claimed in Claim 1 which contain from about 1 to about 300 phosphine oxide moieties per polymer.

5. Compositions as claimed in Claim 3 wherein the multifunctional amine is of the formula



where Ar is phenyl and R is alkylene.

6. Compositions as claimed in Claim 3 wherein the multifunctional amine is of the formula



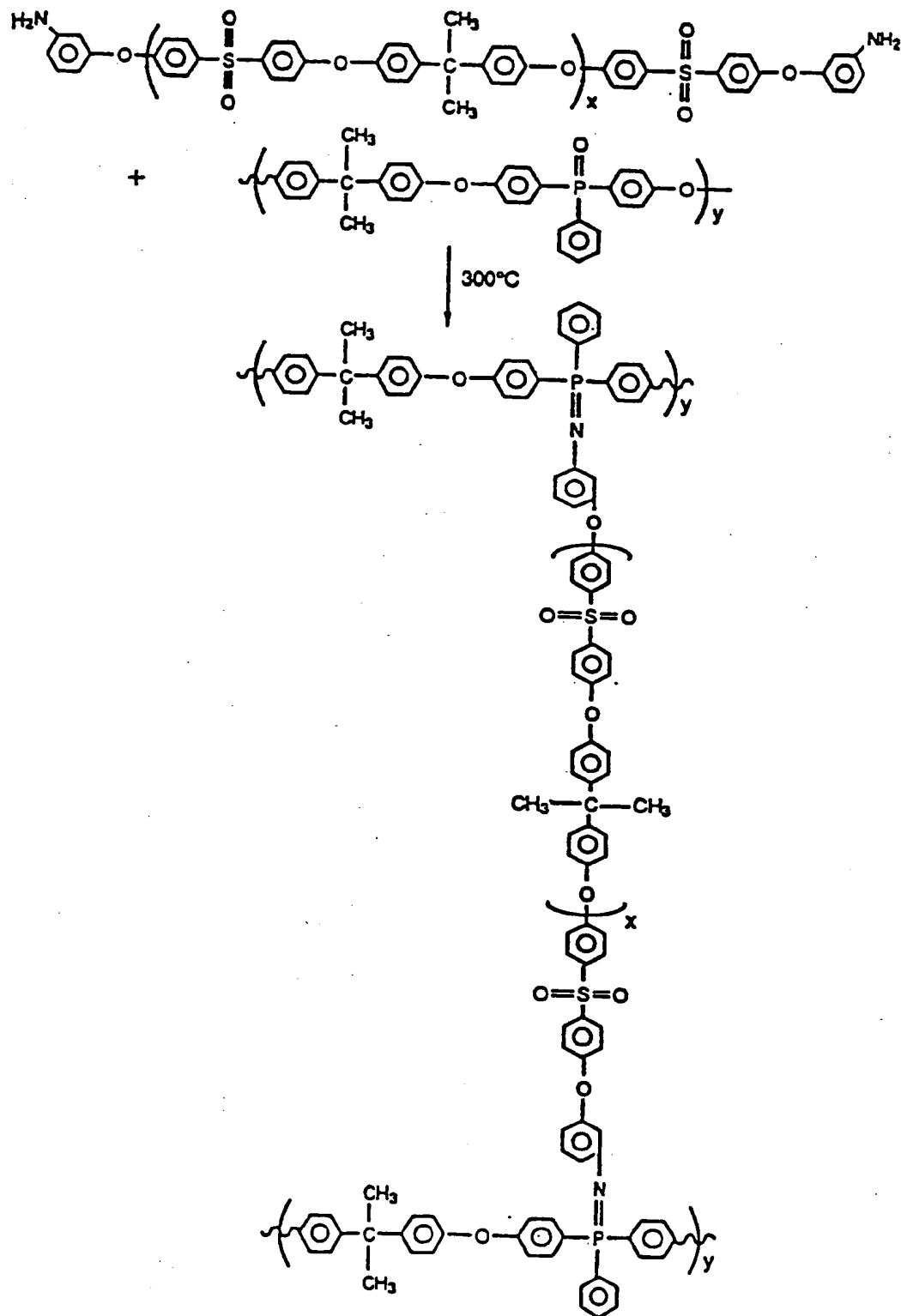
where Ar is phenyl and R is alkylene.

7. Compositions as claimed in Claim 1 wherein a poly(arylene ether)phosphine oxide is crosslinked with a difunctional amine.

8. Compositions as claimed in Claim 1 wherein the poly(arylene ether)phosphine is formed by reaction of bisphenol-A and a bis-fluorophenyl phenyl phosphine oxide.

9. Compositions as claimed in Claim 8 wherein the crosslinker is methylene dianiline.

1/1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US90/04591

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

IPC (5): C08G 79/04

U.S. CL. 525/390, 534, 535, 538

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System

Classification Symbols

U.S.

525/390, 534, 535, 538

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>

Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	US, A, 3,539,657 (NOSHAY) 10 NOVEMBER 1970 Note column 4, line 42 and column 8, line 65.	1-9
X	JP, A, 62-249,960 (SUMITOMO CHEM IND KK) 10 OCTOBER 1987	1-4, 7 & 8

<sup>\*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

13 NOVEMBER 1990

Date of Mailing of this International Search Report

16 JAN 1991

International Searching Authority

ISA/US

Signature of Authorized Officer

David W. Woodward



## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE<sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to subject matter<sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out<sup>13</sup>, specifically:

3. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they are dependent claims not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☒ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

I. The species directed to polyarylene ether.

II. The species directed to polyarylene sulfide.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

